



(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

(12) Übersetzung der
europäischen Patentschrift
(87) EP 0 654 263 B 1
(10) DE 694 29 710 T 2

(5) Int. Cl. 7:
A 61 K 31/135
A 61 K 31/485
A 61 K 9/16

(21) Deutsches Aktenzeichen: 694 29 710.0
(96) Europäisches Aktenzeichen: 94 308 493.9
(96) Europäischer Anmeldetag: 17. 11. 1994
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 24. 5. 1995
(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 23. 1. 2002
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 8. 8. 2002

(30) Unionspriorität:

9324045	23. 11. 1993	GB
9403922	01. 03. 1994	GB
9404544	09. 03. 1994	GB
9404928	14. 03. 1994	GB
9411842	14. 06. 1994	GB
94304144	09. 06. 1994	EP
94303128	29. 04. 1994	EP

(72) Erfinder:

Miller, Ronald Brown, Basle, 4051, CH; Leslie,
Stewart Thomas, Cambridge, GB; Malkowska,
Sandra Therese Antoinette, Ely, Cambridge, GB;
Prater, Derek Allan, Milton, Cambridge, GB; Knott,
Trevor John, Wickford, Essex, GB; Heafield,
Joanne, Fenstanton, Cambridge, GB; Challis,
Deborah, Tunbridge, Kent, TN11 9LU, GB

(73) Patentinhaber:

Euro-Celtique S.A., Luxemburg/Luxembourg, LU

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragstaaten:

AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC,
NL, PT, SE

(54) Verfahren zur Herstellung einer Arzneizusammensetzung mit verzögter Wirkstoffabgabe

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingeglegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 694 29 710 T 2

DE 694 29 710 T 2

Die Erfindung betrifft allgemein ein Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Dosierungsformen zum Gebrauch in der Human- oder Veterinärmedizin, vorzugsweise von Teilchen mit verzögerter Wirkstoffabgabe, wobei solche Teilchen Durchmesser von 0,1 bis 3,0 mm aufweisen. Derartige Teilchen können Analgetika, wie z. B. Morphin, oder andere Wirkstoffe enthalten. Die vorliegende Erfindung betrifft außerdem Dosierungsformen, die man durch Verarbeitung der obenerwähnten Teilchen erhält, wie z. B. Tabletten, Zäpfchen oder Pessare.

Die Patentanmeldung PCT/SE93/00225, veröffentlicht unter Nr. WO 93/18753, beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von Pellets mit verzögerter Wirkstoffabgabe mit Pelletieren eines Gemisches, welches das Medikament in fein verteilter Form sowie ein Bindemittel enthält; wobei das Verfahren dadurch gekennzeichnet ist, daß:

- (a) das Bindemittel in Teilchenform vorliegt und aus einer oder mehreren wasserunlöslichen oder wasserlöslichen, wachsartigen Bindemittelsubstanz(en) mit einem Schmelzpunkt über 40°C besteht, und
- (b) der Pelletierungsschritt durch mechanisches Verarbeiten des Gemisches in einem sogenannten Mischer mit hoher Scherung unter Einwirkung einer ausreichend großen Energiemenge zum Schmelzen des Bindemittels und zur Pelletierung ausgeführt wird.

Die Patentanmeldung PCT/SE91/0069, veröffentlicht unter Nr. WO 92/06679, beschreibt ein ähnliches Verfahren.

Verfahren dieser Art werden manchmal als "Schmelzpelletierungsverfahren" bezeichnet. Wir haben festgestellt, daß ein Arbeiten nach diesen Verfahren unter Verwendung kommerzieller Herstellungseinrichtungen mit einem Inneren aus normalem Edelstahl, welches Verfahren auch bei Schäfer et al. (Drug Development and Industrial Pharmacy 16(8), 1249-1277 (1990)) und bei Taggart et al. (International Journal of Pharmaceutics 19 (1984) 139-148) beschrieben wird, im Vergleich zur theoretischen Ausbeute im bevorzugten Größenbereich zu Pellet-Ausbeuten von nur etwa 30 bis 60 % führt.

Die Anwendung eines breiteren Teilchengrößenbereichs zur Verbesserung der Ausbeuteergebnisse führt zu einer erratischen in-vitro-Freisetzungsraten und einem nicht reproduzierbaren Verhalten.

Es gibt daher einen Bedarf für ein großtechnisches Verfahren zur Herstellung von Teilchen mit zufriedenstellend gesteuerter Wirkstoffabgabe, das eine viel höhere Ausbeute aufweist. Eine Aufgabe der Erfindung ist daher, ein Verfahren mit verbesserter Ausbeute bereitzustellen, das vorzugsweise ein Produkt mit reproduzierbaren Eigenschaften der gesteuerten Wirkstoffabgabe liefert.

US 4132753 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung eines Granulats mit gesteuerter Freisetzung eines Medikaments durch fortgesetztes Rühren eines Gemisches aus einem pulvelförmigen Medikament und einem feinverteilten wachsartigen Material, wobei das Gemisch einer Strahlungswärzung ausgesetzt wird.

Die vorliegende Erfindung bietet ein Verfahren zur Herstellung von Teilchen mit verzögerter Wirkstoffabgabe, mit den folgenden Schritten:

- (a) mechanische Verarbeitung eines Gemisches aus einem teilchenförmigen Arzneimittel und einem teilchenförmigen, hydrophoben und/oder hydrophilen schmelzbaren Träger oder Streckmittel mit

einem Schmelzpunkt von 35°C bis 150°C und wahlweise einer Abgabesteueringskomponente mit einem wasserlöslichen schmelzbaren Material oder einem teilchenförmigen, löslichen oder unlöslichen, organischen oder anorganischen Material in einem Schnellmischer bei einer Geschwindigkeit und einer Energieaufnahme, die das Schmelzen oder Erweichen des Trägers oder Streckmittels ermöglicht, wodurch 5 diese Agglomerate bilden.

(b) Entnahme der Agglomerate aus dem Mischer und Zerkleinern der Agglomerate zu Teilchen mit kontrollierter Wirkstoffabgabe; und wahlweise

(c) Fortsetzen der mechanischen Verarbeitung, wahlweise mit Zugabe eines Trägers oder Streckmittels in einem Anteil zwischen 5 Gew.-% und 75 Gew.-% der Gesamtmenge der Bestandteile; und 10 wahlweise

(d) ein- oder mehrmaliges Wiederholen der Schritte (c) und möglicherweise (b), z. B. bis zu fünfmal.

Dieses Verfahren kann eine hohe Ausbeute (über 80%) von Teilchen in einem gewünschten Größenbereich liefern, mit einer gewünschten in-vitro-Wirkstoffabgaberate und gleichmäßiger Abgaberate.

15 Die entstehenden Teilchen können gesiebt werden, um etwaiges über- oder unterdimensioniertes Material zu entfernen, und kann dann zu den gewünschten Dosierungseinheiten umgeformt werden, z. B. durch Einkapselung in Hartgelatinekapseln, welche die gewünschte Wirkstoffdosis enthalten, oder durch Tablettieren, Abfüllen in Kissen oder Formen zu Zäpfchen, Pessaren, oder Verarbeiten zu anderen geeigneten Dosierungsformen.

20 Das Medikament kann wasserlöslich oder wasserunlöslich sein. Wasserlösliche Medikamente werden gewöhnlich in Anteilen verwendet, die zum Beispiel einen Gehalt bis zu etwa 90 Gew.-% in den resultierenden Teilchen ergeben; wasserunlösliche Medikamente können in höheren Anteilen eingesetzt werden, zum Beispiel bis zu 99 Gew.-% der entstehenden Teilchen. Beispiele wasserlöslicher Medikamente, die bei dem erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden können, sind Morphin, 25 Hydromorphon, Diltiazem, Diamorphin und Tramadol sowie pharmazeutisch akzeptierbare Salze davon; Beispiele wasserunlöslicher Medikamente, die bei dem erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden können, sind Naproxen, Ibuprofen, Indometacin und Nifedipin.

Zu den Wirkstoffen, die bei dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendbar sind, gehören die folgenden:

30 ANALGETIKA

Dihydrocodein, Hydromorphon, Morphin, Diamorphin, Fentanyl, Alflentanil, Sufentanyl, Pentazocin, Buprenorphin, Nefopam, Dextropropoxyphen, Flupirtin, Tramadol, Oxycodon, Metamizol, Propyphenazon, Phenazon, Nifenazon, Paracetamol, Phenylbutazon, Oxyphenbutazon, Mofebutazon, Acetylsalicylsäure, Diflunisal, Flurbiprofen, Ibuprofen, Diclofenac, Ketoprofen, Indometacin, Naproxen, 35 Meptazinol, Methadon, Pethidin, Hydrocodon, Meloxicam, Fenbufen, Mefenaminsäure, Proxicam, Tenoxicam, Azapropazon, Codein,

ANTIALLERGIKA

Pheniramin, Dimethinden, Terfenadin, Astemizol, Tritoqualin, Loratadin, Doxylamin, Mequitazin, Dexchlorpheniramin, Triprolidin, Oxatomid,

ANTIHYPERTONIKA

5 Clonidin, Moxonidin, Methyldopa, Doyazosin, Prazosin, Urapidil, Terazosin, Minoxidil, Dihydralazin, Deserpidin, Acebutanol, Alprenolol, Atenolol, Metoprolol, Bupranolol, Penbutolol, Propanolol, Esmolol, Bisoprolol, Ciliprolol, Sotalol, Metipranolol, Nadolol, Oxprenolol, Nifedipin, Nicadipin, Verapamil, Diltiazem, Felodipin, Nimodipin, Flunarizin, Quinapril, Lisinopril, Captopril, Ramipril, Fosinopril, Cilazapril, Enalapril.

10 ANTIBIOTIKA

Democlocyclin, Doxycyclin, Lymecyclin, Minocyclin, Oxytetracyclin, Tetracyclin, Sulfametopyrazin, Ofloxacin, Ciproflaxacin, Aerosoxacin, Amoxycillin, Ampicillin, Beccampicillin, Piperacillin, Pivampicillin, Cloxacillin, Penicillin V, Flucloxacillin, Erythromycin, Metronidazol, Clindamycin, Trimethoprim, Neomycin, Cefaclor, Cefadroxil, Cefixim, Cefpodoxim, Cefuroxin.

15 Cephalexin, Cefradin.

BRONCHODILATATOR/ANTIASTHMATIKUM

Pirbuterol, Orciprenalin, Terbutalin, Fenoterol, Clenbuterol, Salbutamol, Procaterol, Theophyllin, Cholintheophyllinat, Theophyllin-Ethylendiamin, Ketofen,

ANTIARRHYTHMIKA

20 Viquidil, Procainamid, Mexiletin, Tocainid, Propafenon, Ipratropium,

ZENTRAL WIRKENDE SUBSTANZEN

Amantadin, Levodopum, Biperiden, Benzatropin, Bromocriptin, Procyclidin, Moclobemid, Tranylcypromid, Clomipramin, Maprotilin, Doxepin, Opipramol, Amitriptylin, Desipramin, Imipramin, Fluroxamin, Fluoxetin, Proxetin, Trazodon, Viloxazin, Fluphenazin, Perphenazin, Promethazin, 25 Thioridazin, Triflupromazin, Prothipendyl, Tiotixen, Chlorprothixen, Haloperidol, Pipamperon, Pimozid, Sulpirid, Fenethyllin, Methylphenildat, Trifluoperazin, Thioridazin, Oxazepam, Lorazepam, Bromoazepam, Alprazolam, Diazepam, Chlobazam, Buspiron, Piracetam,

ZYTOSTATIKA UND METASTASENINHIBITOREN

Melfalan, Cyclophosphamid, Trofosfamid, Chlorambucil, Lomustin, Busulfan, Prednimustin, 30 Fluorouracil, Methotrexat, Mercaptopurin, Thioguanin, Hydroxycarbamid, Altretamin, Procarbazin,

MIGRÄNEMITTEL

Lisurid, Methysergid, Dihydroergotamin, Ergotamin, Pizotifen,

GASTROINTESTINAL-MITTEL

Cimetidin, Famotidin, Ranitidin, Roxatidin, Pirenzipin, Omeprazol, Misoprostol, Proglumid, 35 Cisaprid, Bromoprid, Metoclopramid,

ORALE ANTIDIABETIKA

Tobutamid, Glibenclamid, Glipizid, Gliquidon, Gliborurid, Tolazamid, Acarbose

Und die pharmazeutisch wirksamen Salze oder Ester der obigen Wirkstoffe sowie Kombinationen von zwei oder mehr der obigen Wirkstoffe sowie deren Salze oder Ester.

5 Die Hydrolyse von Medikamenten bildet den häufigsten, und daher vielleicht den wichtigsten Abbauweg von Medikamenten. Die Analyse einer Sammlung von Stabilitätsdaten in Connors, K.A., Amidon, G.L., Stella, V.J., Chemical stability of pharmaceuticals. A handbook for pharmacists, 2. Aufl., New York: John Wiley & Sons, 1986, einem Standardwerk, zeigt, daß über 70% der untersuchten Medikamente hydrolytischen Abbaureaktionen unterliegen. Davon können 61,4% als Reaktionen von 10 Carbonsäurederivaten (Ester, Amiden, Thioestern, Lactamen, Imiden), 20% als Reaktionen von Carboxylderivaten (Iminen, Oximen), 14,3% als nucleophile Umlagerungsreaktionen und 4,3% als Reaktionen von Phosphorsäurederivaten klassifiziert werden. Cephalosporine, Penicilline und Barbiturate sind besonders empfindliche Medikamentenklassen.

15 Das erfindungsgemäße Verfahren kann vorteilhaft zur Herstellung von Dosierungsformen angewandt werden, die oben erwähnte Wirkstoffe enthalten und in Gegenwart von Wasser instabil sind, z. B. Diamorphin. Auf diese Weise können erfindungsgemäß stabile Formulierungen solcher Medikamente mit normalen oder gesteuerten Wirkstoffabgabeeigenschaften gewonnen werden.

20 Bei einem bevorzugten erfindungsgemäßen Verfahren wird Morphinsulphat oder ein anderes wasserlösliches Medikament, z. B. Tramadol, in einem Anteil verwendet, der Teilchen ergibt, die beispielsweise zwischen < 1 Gew.-% und 90 Gew.-%, insbesondere zwischen etwa 45 Gew.-% und etwa 75 Gew.-% Wirkstoff für ein hochdosiertes Produkt und z. B. < 1 bis 45 Gew.-% für ein niedrigdosiertes Produkt enthalten.

25 Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird vorzugsweise das gesamte Medikament im Schritt (a) zusammen mit einem größeren Anteil des verwendeten hydrophoben oder hydrophilen schmelzbaren Trägers oder Streckmittels eingesetzt. Vorzugsweise liegt der Anteil des schmelzbaren Trägers oder Streckmittels im Schritt (a) beispielsweise zwischen 10 Gew.-% und < 99 Gew.-% der Gesamtmenge der im gesamten Herstellungsbetrieb zugesetzten Bestandteile.

Der schmelzbare Träger oder das schmelzbare Streckmittel können während der mechanischen Verarbeitung schrittweise im Schritt a) oder Schritt c) zugesetzt werden.

30 Die Phase (a) des Verfahrens kann in herkömmlichen Schnellmischern mit einem normalen Inneren aus Edelstahl ausgeführt werden, z. B. in einem Collette Vactron 75 oder einem gleichwertigen Mischer. Das Gemisch wird verarbeitet, bis eine Betttemperatur oberhalb 40°C erreicht wird, und das entstehende Gemisch erhält eine bindige körnige Struktur mit Teilchengrößen im Bereich von etwa 1-3 mm bis zu feinkörnigem Pulver im Falle von nicht aggregiertem Ausgangsmaterial. Derartiges Material hat im Fall der weiter unten beschriebenen Ausführungsformen das Aussehen von Agglomeraten, die bei Abkühlung unter 40°C strukturelle Integrität und Beständigkeit gegen Zerreissen zwischen den Fingern aufweisen. In dieser Phase sind die Agglomerate von unregelmäßiger Größe, Form, und unregelmäßigem Aussehen.

Die Agglomerate läßt man vorzugsweise abkühlen. Die Temperatur, auf die sie abkühlen, ist nicht kritisch, und eine Temperatur im Bereich von Raumtemperatur bis zu 41°C kann bequem angewandt werden.

Die Agglomerate werden durch irgendein geeignetes Mittel zerkleinert, das überdimensionierte

5 Agglomerate zerkleinert und ein Gemisch aus Pulver und kleinen Teilchen erzeugt, vorzugsweise mit einem Teilchendurchmesser unter 2 mm. Gegenwärtig wird eine Ausführung der Klassifikation mit Hilfe eines Jackson Crockatt-Granulators unter Verwendung eines Siebs von geeigneter Maschenweite oder eines Comil mit einem Filtersieb von geeigneter Maschenweite bevorzugt. Wir haben festgestellt, daß bei Verwendung einer zu kleinen Maschenweite in der obenerwähnten Vorrichtung die Agglomerate, die unter

10 Einwirkung des Schlägers oder Impellers schmelzen, das Sieb verstopfen und einen weiteren Durchsatz des Gemischs verhindern, wodurch sich die Ausbeute verringert.

Das klassifizierte Material wird vorzugsweise in den Schnellmischer zurückgeführt, und die Verarbeitung wird fortgesetzt. Es besteht die Ansicht, daß dadurch die feineren Teilchen zu Teilchen eines einheitlichen Größenbereichs verkleben.

15 In einer bevorzugten Form des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Verarbeitung der klassierten Materialien fortgesetzt, bis die hydrophoben und/oder hydrophilen schmelzbaren Trägermaterialien oder Streckmittel zu erweichen bzw. zu schmelzen beginnen, und dann wird zusätzliches hydrophobes und/oder hydrophiles schmelzbares Trägermaterial oder Streckmittel zugesetzt; besonders bevorzugt wird das zusätzliche hydrophobe und/oder hydrophile schmelzbare Trägermaterial oder

20 Streckmittel zugesetzt, nachdem etwaiges in Phase (b) erzeugtes Feingut von den größeren Teilchen aufgenommen worden ist. Das Mischen wird so lange fortgesetzt, bis das Gemisch in Teilchen des gewünschten, vorgegebenen Größenbereichs umgewandelt worden ist.

Um eine einheitliche Energiezufuhr zu den Bestandteilen im Schnellmischer sicherzustellen, wird vorzugsweise mindestens ein Teil der Energie mittels Mikrowellenenergie zugeführt.

25 Energie kann auch durch andere Mittel zugeführt werden, wie z. B. durch einen Heizmantel oder über den Mischerimpeller und Zerhackermesser.

Nach dem Formen der Teilchen werden diese gesiebt, um etwaiges über- und unterdimensioniertes Material zu entfernen, und dann abgekühlt oder zum Abkühlen stehengelassen.

Die entstehenden Teilchen können verwendet werden, um auf eine an sich bekannte Weise

30 Dosierungseinheiten herzustellen, z. B. Tabletten oder Kapseln.

Bei diesem erfindungsgemäßen Verfahren wird die Temperatur der Mischtrommel während der gesamten mechanischen Verarbeitung so gewählt, daß eine zu starke Adhäsion vermieden wird, um geeigneterweise das Anhaften des Materials an den Trommelwänden zu minimieren. Wir haben allgemein festgestellt, daß zur Minimierung der Adhäsion die Temperatur bezüglich der Schmelztemperatur des

35 Materials weder zu hoch noch zu niedrig sein sollte und leicht optimiert werden kann, um die obenerwähnten Probleme zu vermeiden. Zum Beispiel hat sich gezeigt, daß bei den weiter unten in den Beispielen beschriebenen Verfahren eine Trommeltemperatur von annähernd 50 – 60°C zufriedenstellend ist und ein Anhaften an der Trommel verhindert. Hinsichtlich der geeigneten Temperatur für jedes einzelne, zu verarbeitende Gemisch ist keine Verallgemeinerung möglich. In der Praxis ist jedoch die Festsetzung

einer geeigneten Temperatur und Verarbeitungszeit für ein bestimmtes, in Betracht gezogenes Gemisch eine Sache einfachen Experimentierens und Beobachtens.

Das oben beschriebene erfindungsgemäße Verfahren kann in einer bevorzugten Form Teilchen liefern, die als Dosierungsformen mit verzögerter Wirkstoffabgabe funktionieren. Wie insbesondere in der 5 gleichzeitig anhängigen Europäischen Patentanmeldung Nr. 94303128.6, eingereicht am 29. April 1994, beschrieben, weist eine oral zu verabreichende Dosierungseinheitsform mit verzögerter Wirkstoffabgabe, die Morphin oder ein pharmazeutisch akzeptierbares Salz davon als Wirkstoff enthält, 1 bis 6 Stunden nach der Verabreichung eine maximale Morphinkonzentration im Blutplasma auf.

Wir haben festgestellt, daß durch geeignete Auswahl der beim Formen der Teilchen und beim 10 Tablettieren eingesetzten Materialien sowie der Verhältnisse, in denen sie eingesetzt werden, ein signifikanter Steuerungsgrad der schließlichen Auflösung und der Freisetzungsraten der Wirkstoffe aus den gepreßten Tabletten ermöglicht wird.

Geeignete Substanzen zur Verwendung als hydrophobe Trägermaterialien oder Streckmittel sind 15 natürliche oder synthetische Wachse oder Öle, zum Beispiel hydriertes Pflanzenöl, hydriertes Rizinusöl, Bienenwachs, Caraubawachs, mikrokristallines Wachs und Glycerinmonostearat, und weisen geeigneterweise Schmelzpunkte von 35 bis 150°C, vorzugsweise von 45 bis 90°C auf.

Geeignete Substanzen zur Verwendung als hydrophile Träger oder Streckmittel sind natürliche oder synthetische Wachse oder Öle, beispielsweise PEGs mit Molekulargewichten von 1000 bis 20.000, z. B. 20 1000 bis 6000 oder 10000, die geeigneterweise Schmelzpunkte von 35 bis 150°C, vorzugsweise von 45 bis 90°C aufweisen.

Die wahlweise zugesetzte Abgabesteuerungskomponente bei einem wasserlöslichen, schmelzbaren Material kann ein PEG von geeignetem Molekulargewicht sein; geeignete teilchenförmige anorganische und organische Materialien sind z. B. Dicalciumphosphat, Calciumsulphat, Talkum, colloidales wasserfreies Siliciumdioxid und Lactose, Poloxamere, mikrokristalline Cellulose, Stärke, 25 Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose.

Zur Herstellung von Tabletten nach dem erfindungsgemäßen Verfahren können Teilchen, die gemäß der obigen Beschreibung gewonnen wurden, mit dem (den) gewünschten Arzneimittelträger(n), falls vorhanden, nach herkömmlichen Verfahren vermischt oder vermengt werden, z. B. mit Hilfe eines Y-Kegel- oder Bunkermischers, und das entstehende Gemisch kann nach dem herkömmlichen 30 Tablettierverfahren unter Verwendung eines geeignet bemessenen Tablettiergeräts gepreßt werden. Tabletten können mit Hilfe herkömmlicher Tablettiermaschinen hergestellt werden und wurden in den weiter unten beschriebenen Ausführungsformen auf einer F3 Manesty-Maschine mit Einzelstempel oder einer Kilian RLE15-Rotationstablettiermaschine produziert.

Allgemein gesagt, stellen wir fest, daß auch bei leicht wasserlöslichen Wirkstoffen, wie z. B. 35 Morphin oder Tramadol, durch Pressen nach Standardverfahren hergestellte Tabletten sehr niedrige in-vitro-Freisetzungsraten des Wirkstoffs ergeben, die z. B. einer Freisetzung innerhalb eines Zeitraums von mehr als 24 Stunden entsprechen, sagen wir von mehr als 36 Stunden. Wir haben festgestellt, daß das in-vitro-Freisetzungprofil auf mehrere Arten reguliert werden kann. Zum Beispiel wird im Fall von wasserlöslichen Medikamenten ein höherer Medikamentengehalt mit erhöhten Freisetzungsraten verbunden

sein; die Verwendung höherer Anteile des wasserlöslichen schmelzbaren Materials in den Teilchen oder einer oberflächenaktiven Substanz in der Tablettierungszubereitung wird gleichfalls mit einer höheren Freisetzungsraten des Wirkstoffs verbunden sein; daher ist es möglich, durch Steuerung der relativen Anteile dieser Inhaltsstoffe das Freisetzungsprofil des Wirkstoffs zu regulieren, gleichgültig ob dieser wasserlöslich oder wasserunlöslich ist.

In Drug Development and Industrial Pharmacy 20(7), 1179-1197 (1994) von L. J. Thomsen et al., veröffentlicht nach dem Prioritätsdatum der vorliegenden Patentanmeldung, wird ausführlich ein Verfahren diskutiert, das dem in PCT/SE93/00225 beschriebenen ähnlich ist. In den Ergebnissen und der Diskussion auf S. 1186 wird festgestellt, daß Glycerimonostearat die einzige Substanz war, die ein ausgesprochenes 10 Potential als schmelzbares Bindemittel aufwies, und dies nur bei Mischern, die mit Polytetrafluorethylen auskleidet waren. Dagegen hat sich gezeigt, daß die vorliegende Erfindung mit anderen Bindemitteln und unter Verwendung herkömmlicher Mischers mit Edelstahlauskleidungen zufriedenstellend arbeitet.

In Pharmaceutical Technology Europe, Oktober 1994, S. 19-24, beschreibt L. J. Thomsen das gleiche Verfahren wie das in dem obigen Artikel erwähnte. In dem Abschnitt von S. 20-21 wird festgestellt, 15 daß bei höheren Medikamentgehalten und größeren Medikamentkristallen das Pelletieren nicht möglich war und daß nach den Ergebnissen des Verfassers Hersteller, die das Pelletieren aus der Schmelze anwenden, Ausgangsmaterialien vermeiden sollten, die Anteile von Kristallen enthalten, die größer als 60 µm sind, und daß eine elektrostatische Aufladung der Masse und deren Anhaftan an den Wänden der Mischtrömmel die Herstellung von Pellets mit akzeptierbarer Qualität mit einem Bindemittel aus reinem mikrokristallinem 20 Wachs unmöglich machen, so daß erhebliche Mengen Glycerimonostearat wesentlich waren. Bei dem hierin beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahren hat sich die Kristallgröße des Medikaments nicht als kritischer Parameter erwiesen; in den weiter unten beschriebenen Beispielen hat das Morphinsulphat typischerweise eine Teilchengrößenverteilung, in der 50% der Teilchen größer als 24 bis 50 µm und 10% größer als 100-140 µm sind.

25 Zum besseren Verständnis der Erfindung werden – lediglich zu Erläuterungszwecken – die nachstehenden Beispiele angegeben.

BEISPIELE 1 BIS 4

Teilchen mit den in der untenstehenden Tabelle I angegebenen Formulierungen wurden in den folgenden Schritten hergestellt:

30 i) Einbringen der Inhaltsstoffe (a) bis (c) (Gesamtgewicht der Charge 20 kg) in die Trommel eines 75-Liter-Collette Vactron-Mischers (oder eines gleichwertigen Mischers), ausgestattet Misch- und Granulierschaufeln mit verstellbarer Drehzahl.

ii) Mischen der Inhaltsstoffe bei etwa 150-350 U/min unter Wärmeanwendung bis zur Agglomeration des Trommelmehls.

35 iii) Klassieren des agglomerierten Materials mittels Durchgang durch einen Comil- und/oder Jackson Crockatt (-Granulator), um Teilchen mit gesteuerter Wirkstoffabgabe zu erhalten.

iv) Eintrag des klassierten Materials in die erwärmte Trommel eines 75-Liter-Collette Vactron-Mischers, Erwärmen der Teilchen bei gleichzeitigem Mischen, dann Eintrag des Inhaltsstoff (d) und

05.03.02

- 8 -

EP 0654263

Fortsetzen der mechanischen Verarbeitung, bis einheitliche Teilchen des gewünschten vorgegebenen Größenbereichs mit Ausbeuten von mehr als 80% entstanden sind.

5 v) Austragen der Teilchen aus dem Mischer und Sieben der Teilchen, um die Teilchen abzutrennen, die zwischen Sieben mit Maschenweiten von 0,5 und 2 mm aufgefangen werden und die man dann abkühlen lässt.

TABELLE I			
Beispiel	1	2	3
a) Morphinsulphat (Gew.-%) B.P.	55,0	52,19	53,48
b) hydriertes Pflanzenöl, USNF (Gew.-%)	34,95	33,17	33,98
c) Polyethylenglycol 6000 USNF (Gew.-%)	0,05	0,047	0,049
d) hydriertes Pflanzenöl, USNF (Gew.-%)	10,0	14,60	12,49
Ausbeute %	90,5	83,4	90,1

10 Die in-vitro-Freisetzungsraten der Beispiele 1, 2 und 3 wurden nach der modifizierten Drehkörbchenmethode gemäß Ph. Eur. (Pharmacopoeia Europaea) bei 100 U/min in 900 ml wäßrigem Puffer (pH 6,5) bewertet, der 0,05 g/100 ml Polysorbat 80 bei 37°C enthielt (entsprechend der Ph. Eur.-Drehkörbchenmethode, aber unter Verwendung eines Drehkörbchens mit kleinerer Maschenweite, mit der gleichen offenen Siebfläche und leicht konkavem Oberteil). Für jedes der Produkte wurden sechs Teilchenproben getestet, wobei jede Probe insgesamt 60 mg Morphinsulphat enthielt. Die in der untenstehenden Tabelle II dargestellten Ergebnisse geben die Mittelwerte für jede der sechs getesteten Proben an.

Stunden nach Testbeginn	TABELLE II		
	Produkt von Beispielen		
	1	2	3
	% freigesetztes Morphin		
2	21	15	20
4	33	25	36
6	43	35	49
8	52	43	59
12	62	57	72
18	74	71	82
24	82	81	86
30	83	85	89

15 Das Verfahren von Beispiel 3 wurde wiederholt, wobei aber die Arbeitsweise durch Eintragen der klassierten Teilchen in eine kalte Trommel des Collette Vactron-Mischers und anschließende Zugabe des

Inhaltsstoffs (d) und Mischen, Erwärmen durch Mantelheizung und Anwendung von Mikrowellen während des Mischens verändert wurde. Die in-vitro-Freisetzungsraten, ermittelt unter Anwendung des gleichen Verfahrens wie für die Beispiele 1 bis 3, ist in Tabelle IIa angegeben und zeigt, daß trotz gleicher Zusammensetzung der Produkte in den Beispielen 3 und 4 die unterschiedliche Verarbeitung zu modifizierten Freisetzungsraten führt.

TABELLE IIa	
Produkt von Beispiel 4	
Stunden nach Testbeginn	% freigesetztes Morphin
2	15
4	24
6	30
8	36
12	46
18	57
24	65
30	71

Nach den Beispielen 1 bis 4 hergestellte Teilchen wurden jeweils mit gereinigtem Talcum und Magnesiumstearat vermischt und zum Füllen von Hartgelatinekapseln verwendet, so daß jede Kapsel 60 mg Morphinsulphat enthielt. Die produzierten Kapseln wurden in offenen, randomisierten pharmakokinetischen Crossover-Studien verwendet. Als Teil dieser Studien erhielten Patienten nach einer Nacht ohne 10 Nahrungsaufnahme entweder eine erfundungsgemäße Kapsel oder eine MST CONTINUS®-Tablette 30 mg (ein zweimal täglich einzunehmendes Präparat). Ab 4 Stunden nach der Einnahme war die Flüssigkeitsaufnahme unbeschränkt. Vier Stunden nach der Einnahme wurde ein fettarmes Mittagessen angeboten, ein Abendessen 10 Stunden nach der Einnahme, und ein Imbiß 13,5 Stunden nach der Einnahme. Bis zur Entnahme einer Blutprobe 24 Stunden nach der Einnahme war kein anderes Essen 15 erlaubt. Blutproben wurden zu den folgenden Zeiten entnommen: 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 und 72 Stunden nach der Einnahme.

Die pharmakokinetischen Studien unter Verwendung dieser Kapseln ergaben maximale Plasmakonzentrationen von 3,2 bis 29,2 ng/ml Morphin bei mittleren Zeiten zwischen 2 und 6 Stunden nach der Verabreichung und Blutentnahme gemäß dem obigen Protokoll.

20 Die Kapseln, die nach den Beispielen 2 und 4 hergestellte Teilchen enthielten, ergaben insbesondere einen mittleren Cmax-Wert von 11,9 ng/ml bei einem mittleren tmax-Wert von 4 Stunden bzw. einen mittleren Cmax-Wert von 9,2 ng/ml bei einem mittleren tmax-Wert von 2,5 Stunden (diese Werte repräsentieren den Mittelwert der individuellen Cmax- und tmax-Werte). Im Gegensatz dazu 25 betrugen die Cmax- und tmax-Werte für die Patienten, die MST CONTINUS®-Tabletten erhielten, 10,6 – 11,4 ng/ml bzw. 2,0 – 2,5 Stunden. Es zeigte sich, daß die Plasmakonzentrationen von Morphin im Blut der

06.03.02

- 10 -

EP 0654263

Patienten, die erfahrungsgemäße Kapseln erhielten, nach 24 Stunden größer waren als die Konzentrationen nach 12 Stunden bei den Patienten, die MST CONTINUS®-Tabletten erhielten.

BEISPIEL 5

Es wurden Teilchen analog zu den Beispielen 1 bis 4 produziert, aber mit den folgenden
5 Inhaltsstoffen:

	Gew.-%
Morphinsulphat	55,0
hydriertes Pflanzenöl	44,7
Polyethylenglycol 6000	0,3

10 Proben der Teilchen wurden dann mit Magnesiumstearat und gereinigtem Talcum in zwei Chargen (1 und 2) unter Verwendung einer Y-Kegel- oder Bunkermischmaschine vermischt. Die Gemische wurden dann jeweils auf einem normalen Konkavgerät von 7,1 mm Durchmesser auf einer F3 Manesty-Tablettiermaschine mit Einzelstempel gepreßt. Die Inhaltsstoffe pro Dosiseinheit waren die folgenden:

Inhaltsstoff	TABELLE III		
	Tablette	mg/Tablette	
		1	2
Morphinsulphat		60,00	60,00
hydriertes Pflanzenöl		48,77	48,77
Polyethylenglycol		0,33	0,33
Zwischensumme		109,1	109,1
Magnesiumstearat		1,42	2,0
gereinigtes Talcum		2,18	3,0

Die Auflösung der Proben von ungepreßten Teilchen (jede Probe enthielt 60 mg Morphinsulphat)
15 wurde nach der oben beschriebenen modifizierten Drehkörbchenmethode gemäß Ph. Eur. bewertet. Für die Auflösung der Tabletten wurde die Drehkörbchenmethode gemäß Ph. Eur. durch die Rührflügel- bzw. Paddle-Methode gemäß Ph. Eur. ersetzt. Die Ergebnisse sind in der untenstehenden Tabelle IV angegeben:

05.03.02

- 11 -

EP 0654263

TABELLE IV

Stunden nach Testbeginn	Teilchen	Tablette 1	Tablette 2
	% freigesetztes Morphinsulphat		
1	27	13	11
2	43	20	17
4	63	29	26
8	82	42	37
12	88	50	44
16	91	57	NR
24	93	65	NR
30	94	70	NR
36	95	74	NR

NR = nicht registriert

Die obigen Ergebnisse zeigen, daß das Tablettierverfahren zu einer beträchtlichen Verminderung der Freisetzungsraten des Wirkstoffs führt.

BEISPIEL 6

5. Das Verfahren von Beispiel 5 wurde wiederholt, aber mit den folgenden Abänderungen.

Die Teilchen wurden mit den folgenden Inhaltsstoffen hergestellt:

	Gew.-%
Morphinsulphat	55,0
hydriertes Pflanzenöl	44,0
10 Polyethylenglycol 6000	0,6

Aus den Teilchen wurden unter Verwendung des Konkavgeräts von 7,1 mm Durchmesser zwei Tablettenschichten (3 und 4) hergestellt. Die Inhaltsstoffe pro Dosisinheit waren die folgenden:

TABELLE V

Inhaltsstoff	Tablette	
	3	4
Morphinsulphat	60,0	60,0
hydriertes Pflanzenöl	48,44	48,44
Polyethyenglycol 6000	0,655	0,655
Zwischensumme	109,1	109,1
Poloxamer 188	-	5,0
Magnesiumstearat	2,0	2,0
gereinigtes Talcum	3,0	3,0

Die Auflösung der Tabletten und der Proben von ungepreßten Teilchen (jede Probe enthielt 60 mg Morphinsulphat) wurde nach der oben beschriebenen modifizierten Drehkörbchenmethode gemäß Ph. Eur. bewertet. Die Ergebnisse sind in der untenstehenden Tabelle VI angegeben:

TABELLE VI

Stunden nach Testbeginn	Teilchen	Tablette 3	Tablette 4
	% freigesetztes Morphinsulphat		
1	56	16	19
2	75	24	28
4	90	34	38
8	95	46	52
12	97	54	60
16	NR	NR	67
24	NR	NR	77

Die Ergebnisse zeigen wieder eine drastische Verminderung der Freisetzungsraten des Morphinsulphats, die durch das Drucktablettieren der Teilchen herbeigeführt wurde; ein Vergleich der Freisetzungsraten für die Tabletten 3 und 4 zeigt auch, daß die Freisetzungsraten durch Verwendung einer oberflächenaktiven Substanz (in diesem Fall Poloxamer 188[®]) als Arzneimittelträger beim Tablettieren eingestellt werden kann, wobei die Freisetzungsraten für Tablette 4, welche die oberflächenaktive Substanz enthält, größer ist als für Tablette 3 ohne die oberflächenaktive Substanz.

10 BEISPIEL 7

Es wurde ein Verfahren analog zu Beispiel 5 ausgeführt, wobei Tramadolhydrochlorid anstelle von Morphinsulphat als Wirkstoff verwendet wurde. Die Teilchen wurden mit den folgenden Inhaltsstoffen hergestellt:

05.03.03

- 13 -

EP 0654263

Gew.-%

Tramadolhydrochlorid	50
hydriertes Pflanzenöl	50

Es wurden drei Tablettenchargen (5, 6 und 7) aus Teilchen produziert, wobei kapselförmige Geräte von (a) 14 mm x 6 mm, (b) 16 mm x 7 mm bzw. (c) 18,6 mm x 7,5 mm verwendet wurden. Die Inhaltsstoffe pro Dosis einheit waren die folgenden:

Inhaltsstoff	Tablette	mg/Tablette		
		5	6	7
Tramadol HCl		200	300	400
hydriertes Pflanzenöl		200	300	400
Zwischensumme		400	600	800
gereinigtes Talkum		12,63	18,95	25,26
Magnesiumstearat		8,42	12,63	16,84

Die Tabletten wurden durch Auflösung in 0,1 N HCl nach der Paddle-Methode gemäß Ph. Eur. bei 100 U/min bewertet. Für die nicht gepressten Teilchen wurde die Paddle-Methode gemäß Ph. Eur. durch die modifizierte Drehkörbchenmethode gemäß Ph. Eur. ersetzt, wobei jede Teilchenprobe 400 mg Tramadolhydrochlorid enthielt. Die Ergebnisse sind in der untenstehenden Tabelle VIII angegeben:

Stunden nach Testbeginn	Teilchen	Tablette 5			Tablette 6			Tablette 7		
		% freigesetztes Tramadolhydrochlorid								
1		54	16	15				15		
2		68	23	20				21		
3		76	28	25				25		
4		82	32	28				28		
6		89	40	35				35		
8		93	46	41				40		
10		96	50	45				45		
12		98	55	49				49		
16		100	63	57				56		
20		NR	70	63				NR		

Diese Ergebnisse bestätigen die Wirksamkeit des Tablettierens bei der Verminderung der Freisetzungsraten von Tramadol, einem leicht wasserlöslichen Medikament.

BEISPIEL 8

Das Verfahren nach Beispiel 7 wurde wiederholt, aber mit einem höheren Tramadolhydrochloridgehalt der Teilchen. So wurden Teilchen mit den folgenden Inhaltsstoffen hergestellt:

	Gew.-%
5	Tramadolhydrochlorid
	75
	hydriertes Pflanzenöl
	25

Aus den Teilchen wurden unter Verwendung der in Beispiel 7 beschriebenen Geräte (a), (b) bzw. (c) drei Tablettenchargen (8, 9 und 10) hergestellt. Die Inhaltsstoffe pro Dosiseinheit waren die folgenden:

Inhaltsstoff	TABELLE X		
	Tablette		
	8	9	10
Tramadol HC1	200	300	400
hydriertes Pflanzenöl	66,7	100	133
Zwischensumme	266,7	400	533
gereinigtes Talkum	7,63	11,44	15,25
Magnesiumstearat	5,16	7,63	10,17

Die Tabletten und Proben von ungepreßten Teilchen (wobei jede Probe 400 mg 10 Tramadolhydrochlorid enthielt) wurden nach den in Beispiel 7 beschriebenen Verfahren bewertet. Die Ergebnisse sind in der untenstehenden Tabelle XI angegeben:

Stunden nach Testbeginn	Teilchen	Tablette 8			Tablette 9			Tablette 10		
		% freigesetztes Tramadolhydrochlorid								
1		77	43	40	42					
2		92	64	55	56					
3		98	75	65	66					
4		100	83	72	73					
6		102	94	83	84					
8		102	100	91	91					
10		102	NR	96	97					

Diese Ergebnisse zeigen, daß durch Erhöhen des Gehalts an leicht wasserlöslichem Tramadolhydrochlorid (75 Gew.-% in diesem Beispiel im Vergleich zu 50 Gew.-% in Beispiel 7) eine wesentlich höhere Freisetzungsr率e des Wirkstoffs erzielt werden kann.

BEISPIEL 9

0,35 kg teilchenförmiges Diamorphinhydrochlorid und das gleiche Gewicht teilchenförmiges hydriertes Pflanzenöl (Lubritab) wurden in die auf 60°C vorgewärmte Trommel eines Collette Gral 10 oder eines gleichwertigen Mischer eingebracht. Das Mischen wurde bei den folgenden Drehzahlen ausgeführt:

5 für den Collette Gral 10-Mischer 350 U/min; für den Zerhacker 1500 U/min, bis der Trommelinhalt ein wenig agglomeriert war. Die Agglomerate ließ man dann auf etwa 40°C abkühlen, wonach sie aus der Trommel entfernt und in einem Comill gemahlen wurden, um Keimkristalle mit gesteuerter Freisetzung zu erhalten. Die Keimkristalle wurden dann in die Mischertrommel eingebracht, und die Verarbeitung wurde 10 ausgeführt, bis man zusammengesetzte Teilchen einer gewünschten Größe erhielt. Dann wurde der Trommelinhalt ausgetragen und gesiebt, um die Siebfraktion von 0,5 – 2,0 mm aufzufangen.

Das im vorstehenden Abschnitt beschriebene Verfahren wurde wiederholt, aber die aufgefangene Siebfraktion wurde in einem herkömmlichen Mischer 5 Minuten lang mit 0,006 kg Talcum vermischt; dann wurde 0,004 kg Magnesiumstearat zugegeben, und das Mischen wurde 3 Minuten fortgesetzt. Das Gemisch wurde dann entnommen und mit einem kapselförmigen Gerät von 4 mm × 8 mm auf einer F3-15 Tablettiermaschine gepreßt. Die entstehende Tablette hatte eine Härte von 1,7 kp, eine Dicke von 2,8 – 3,0 mm und eine Sprödigkeit (Bröckeligkeit) von < 1,0% und die folgende Zusammensetzung:

Bestandteil	mg/Tablette	Gew.-%
Diamorphinhydrochlorid	40,0	47,6
hydriertes Pflanzenöl	40,0	47,6
Talcum	2,40	2,86
Magnesiumstearat	1,6	1,91
Summe	84	

05.03.02

- 16 -

EP 0654263

Die Auflösungsraten der entstandenen zusammengesetzten Teilchen und Tabletten, gemessen nach der Drehkörbchenmethode bzw. der Paddle-Methode gemäß Ph. Eur. bei 100 U/min in Phosphat- oder Acetatpuffer, hatten die folgenden Werte:

Zeit (h)	% freigesetztes Diamorphinhydrochlorid		
	zusammenges. Teilchen Drehkörbchen/Phosphatpuffer	Tabletten Paddle/Phosphatpuffer	Tabletten Paddle/Acetatpuffer
1	30	-	24
2	44	35	35
3	54	41	43
4	62	47	49
6	70	57	59
8	78	64	67
12	87	75	78
16	92	84	86

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Teilchen mit verzögerter Wirkstoffabgabe, mit den folgenden Schritten:
 - 5 (a) mechanische Verarbeitung eines Gemischs aus einem teilchenförmigen Arzneimittel und einem teilchenförmigen, hydrophoben und/oder hydrophilen schmelzbaren Träger oder Streckmittel mit einem Schmelzpunkt von 35°C bis 150°C und wahlweise einer Abgabesteuerungskomponente mit einem wasserlöslichen schmelzbaren Material oder einem teilchenförmigen, löslichen oder unlöslichen, organischen oder anorganischen Material in einem Schnellmischer bei einer Geschwindigkeit und einer 10 Energieaufnahme, die das Schmelzen oder Erweichen des Trägers oder Streckmittels ermöglicht, wodurch diese Agglomerate bilden;
 - (b) Entnahme der Agglomerate aus dem Mischer und Zerkleinern der Agglomerate zu Teilchen mit kontrollierter Wirkstoffabgabe; und wahlweise
 - 15 (c) Fortsetzen der mechanischen Verarbeitung, wahlweise mit Zugabe eines Trägers oder Streckmittels in einem Anteil zwischen 5 Gew.-% und 75 Gew.-% der Gesamtmenge der Bestandteile; und wahlweise
 - (d) ein- oder mehrmaliges Wiederholen der Schritte (c) und möglicherweise (b).
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei während der mechanischen Verarbeitung Wärme durch Mikrowellenstrahlung zugeführt wird.
- 20 3. Verfahren nach Anspruch 2, wobei nur ein Teil der Erwärmung durch Mikrowellenstrahlung erfolgt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das Arzneimittel Morphin, Tramadol, Hydromorphon, Oxycodon, Diamorphin oder ein pharmazeutisch akzeptierbares Salz irgendeiner dieser Substanzen ist.
- 25 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei der (die) hydrophobe(n) Träger oder das (die) Streckmittel ein Wachs ist.
6. Verfahren nach Anspruch 5, wobei das Wachs unter hydriertem Pflanzenöl, hydriertem Rizinusöl, Bienenwachs, Carnaubawachs, mikrokristallinem Wachs und Glycerinmonostearat ausgewählt ist.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei das wahlweise in dem Gemisch im Schritt (a) 30 enthaltene wasserlösliche schmelzbare Material Polyethylenglycol (PEG) mit einem Molekulargewicht von 1000 bis 20000, vorzugsweise von 1000 bis 6000, oder ein Poloxamer ist.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei der schmelzbare Träger oder das schmelzbare Streckmittel während der mechanischen Verarbeitung schrittweise zugesetzt wird.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, das ferner den Schritt zum Verdichten der Teilchen 35 mit verzögerter Wirkstoffabgabe aufweist, die nach dem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8 gewonnen werden, um eine feste, einheitliche Dosierungsform herzustellen.

05.03.02

- 18 -

EP 0654263

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, das ferner den Schritt zum Einfüllen der nach dem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8 gewonnenen Teilchen mit verzögerter Wirkstoffabgabe in eine Kapsel aufweist.

